FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François BECKER
né le 17 octobre 1940 à LE MANS
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : . . . . . 19 . . . . . .

ÉTUDE DE 43 CAS DE GROSSESSES EXTRA-UTÉRINES SURVENUES CHEZ DES FEMMES PRENANT RÉGULIÈREMENT 0,5 MILLIGRAMME D'ACÉTATE DE CHLORMADINONE

Président : Mr MERGER, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François BECKER
né le 17 octobre 1940 à LE MANS
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : . . . . . 19 . . . . .

ÉTUDE DE 43 CAS DE GROSSESSES EXTRA-UTÉRINES SURVENUES CHEZ DES FEMMES PRENANT RÉGULIÈREMENT 0,5 MILLIGRAMME D'ACÉTATE DE CHLORMADINONE

Président : Mr MERGER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ETUDE DE 43 CAS

DE GROSSESSES EXTRA - UTERINES

SURVENUES CHEZ DES FEMMES

PRENANT REGULIEREMENT 0,5 MILLIGRAMME

D'ACETATE DE CHLORMADINONE

A MES PARENTS

En témoignage de la reconnaissance que je leur voue
et de la profonde affection que je leur porte

A MA FEMME

A FLAVIE

A MES FRERES, SOEUR, BELLE SOEUR ET A CHRISTOFE

A MA BELLE MERE

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE FAMILLE

AU QUARTOVAL ET A MES AMIS

A MES COMPAGNONS D'EXTERNAT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0019

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERGER

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Hommages respectueux

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT NETTER

Qui nous a permis d'effectuer
ce modeste travail

En témoignage de notre
respectueuse gratitude pour
tout ce qu'il nous a enseigné

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI ROZENBAUM

Qui nous a suggéré ce travail
en nous confiant quelques unes
de ses observations

Qu'il trouve ici l'expression de
notre reconnaissance pour les
conseils qu'il nous a donnés
lors de la réalisation de notre
travail

A MADAME LE DOCTEUR A. LAMBERT - NETTER

A MADAME LE DOCTEUR Y. SALOMON - BERNARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. GORINS

Nous les remercions de
l'enseignement qu'ils nous ont
généreusement donné pendant
notre semestre à la consultation
de gynécologie de l'hopital Necker

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DESGREZ

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL PERROT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. PIERRE VAYRE

Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance
pour les conseils qu'ils nous ont
amicalement prodigués au cours de
nos études médicales

A NOS MAITRES D'EXTERNAT DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

- MONSIEUR LE PROFESSEUR LESOBRE

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. GOULON

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. RAPIN

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. SENEZE

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. THOYER - ROZAT

- MONSIEUR LE DOCTEUR GOZLANT

- MONSIEUR LE DOCTEUR VIGUIE

En témoignage de notre gratitude

- PLAN -

I. INTRODUCTION

II. METHODOLOGIE DE L'ENQUETE

III. RESULTATS

1/ Tableau

2/ Discussion

IV. ETUDE DES OBSERVATIONS

1/ Tableau

2/ Influence des antécédents

3/ Discussion des lésions observées à l'examen anatomo-pathologique

4/ Discussion des circonstances de survenues

a) Oubli

b) Durée du traitement

V. DISCUSSION DE LA RESPONSABILITE EVENTUELLE DU PRODUIT

1/ Formule

2/ Mécanique d'action

a) Etude de l'ovulation

b) Etude de la glaire cervicale

c) Etude de l'endomètre

d) Etude de la fonction tubaire

e) Conclusion

3/ Efficacité de la méthode

4/ Discussion de la responsabilité directe du produit

a) ETIOPATHOGENIE

b) Discussion statistique

VI. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

Au cours d'une enquête sur d'éventuels accidents observés chez des femmes sous traitement contraceptif, un certain nombre de grossesses extra-utérines survenues chez des femmes prenant de l'Acétate de Chlormadinone à faible dose et de façon ininterrompue, fut signalé.

Une enquête nationale et rétrospective fut entreprise à ce sujet.

II. METHODOLOGIE DE L'ENQUETE

Une circulaire fut adressée à tous les chirurgiens de France (voir fac simile) leur demandant :

- le nombre de G.E.U. qu'ils avaient opérées pendant les années 1968 et 1969

- le nombre de ces grossesses survenues chez des femmes prenant des contraceptifs oraux

- le nom de ces contraceptifs.

FAC SIMILE

Paris, le 6.1.70

Mon Cher Collègue,

Dans le cadre d'une enquête que nous menons sous l'égide de l'I.N.S.E.R.M., je vous seraisreconnaissant si vous aviez la gentillesse de nous communiquer :

1/ Le nombre de grossesses extra-utérines que vous avez eu l'occasion d'opérer en 1968 et 1969

2/ De nous préciser si parmi ces femmes, certaines avaient pris ou prenaient des contraceptifs oraux, et si oui, lesquels ?

Nous vous prions de nous excuser de vous demander ce petit travail dont vous comprendrez, je pense, l'importance.

Pouvez-vous nous communiquer votre réponse avant le 15 Février 1970.

En vous remerciant d'avance, je vous prie de croire, Mon Cher Collègue, en mes sentiments les meilleurs.

III. RESULTATS

1/ Tableau

Les résultats de cette première circulaire sont représentés dans le tableau suivant :

Nombre total de lettres envoyées	3 389
Nombre total de réponses	373
Nombre total de G.E.U.	1 354
Ne prenaient pas de contraceptifs	1 021
Sans renseignement à ce sujet	240
Prenaient un contraceptif	64
Prenaient un contraceptif dont le nom est ignoré	10
Prenaient de l'Acétate de Chlormadinone : 0,5 mg de façon continue	52
Prenaient un autre contraceptif dont le nom est connu	8
Etaient porteuses d'un stérilet	17

2/ Discussion des Résultats

De l'étude des réponses et de ce tableau ressortent plusieurs constatations.

1/ Le nombre de réponses à notre enquête est faible puisque le pourcentage en est de 11 %, mais il faut tenir compte de plusieurs faits :

- nombre de chirurgiens qui, du fait de leurs spécialités (orthopédistes, neuro-chirurgiens, etc..) n'étaient pas concernés par notre enquête, ont dû ... oublier de nous répondre.

- et surtout, une seule réponse est souvent commune à toute une équipe de chirurgiens travaillant dans une même clinique ou un même service hospitalier.

- de plus, ce pourcentage de réponses est voisin de ceux habituellement obtenus par de telles enquêtes.

2/ Un très grand nombre de chirurgiens se déclarent étonnés du peu de grossesses extra-utérines qu'ils constatent avoir opérées en 1968 et 1969, notant une très nette diminution de cette affection.

Faute d'enquête préalable similaire, nous ne pouvons pas épiloguer sur ce point ; il est possible d'évoquer le rôle possible et même probable dans l'amélioration de cette pathologie

- de la vaccination par le B.C.G. diminuant le nombre des lésions tuberculeuses tubaires

- du dépistage et du traitement des infections non spécifiques des annexes

- de la diminution des infections du post-partum.

3/ 17 grossesses extra-utérines nous sont signalées chez des malades porteuses d'un stérilet.

Nos questions ne portaient pas sur les méthodes contraceptives par dispositif intra-utérin ; il semble prouver que cette méthode en effet s'oppose mieux aux grossesses intra qu'aux grossesses extra-utérines (13)

4/ 8 grossesses extra-utérines sont signalées chez des malades prenant des OESTRO-PROGESTATIFS.

Constatations étonnantes vue l'efficacité de ces produits sur le blocage de l'ovulation. Nous avons demandé des précisions.

Dans les 6 seuls cas où nous les avons obtenues, la prise du médicament avait été interrompue pendant plusieurs jours.

5/ Enfin, 52 grossesses extra-utérines chez des femmes prenant régulièrement 0,5 mg d'Acétate de Chlormadinone nous sont signalées.

L'importance de ce chiffre nous a amenés à demander aux médecins ou chirurgiens qui nous les avaient rapportées les détails de leurs observations.

Ceux que nous avons obtenus figurent résumés dans le tableau suivant.

IV. ETUDE DES 43 OBSERVATIONS REUNIES

1/ Tableaux

Malade	Médecin	Compte Rendu Opératoire	Preuve du Compte Rendu Histologique	Durée du Traitement	Oubli	Antécédents	Remarques
Mme S. 29 ans 37 - Ch.1. Vall Mai 1969	Dr Beau. Dr Bil.	+	+	3 mois	0	4 enfants 2 F.C. 1 annexite	
Mme C. 39 ans Marseille 17 Mai 1969	Dr Ber. Dr Zog.	+	+		0	1 enfant 1 F.C. Metrulens Planor	
Mme D. 26 ans St Pierre Les Elbeuf 30.11.1969	Dr Bes.	+		5 mois	0	3 enfants	
Mme H. Grenoble	Dr Bou. Dr Chau.	+					
Mme B. 26 ans Beauvais 26.12.1968	Dr Com. Monmouy Dr Varin Beauvais			5 mois	0	1 enfant	
Mme V.A.N. 24 ans - Amiens 15.4.1969	Dr. Cre.	+ ampullaire droite	+	7 mois	0	2 enfants	gros kyste corps jaune gauche

Mme X	Dr Dau.	+					
Mme G. 37 ans Paris 2. 1969	Dr Fri.	+		3 mois	1		
Mme H. 30 ans Sarreguemines 10.11.1968	Dr Fon.	+ ampullaire	+	4 mois		1 enfant	
Mme Le B. 37 ans Nantes 20.5.1969	Pr Hoo.	+ ampullaire gauche	+ pas de villosité mais petite plage déci- duiforme	plusieurs mois	0	7 enfants ovariostat	début d'organi- sation G.E.U. ancienne
Mme P. 34 ans Montbrison 16.9.1969	Dr J.Kal.	+ pavillon	+	8 mois	0	5 enfants	
Mme M. 28 ans Montbrison	Dr.J.Kal.	+			0		
Mme M. 30 ans Tarbes 7.3.1969	Dr Lam.	+ gauche		5 mois	0	3 enfants	Corps jaune kystique droit

Mme C. 31 ans Lorient 26.9.1969	Dr Ker.	+		4 mois	0		
Mme X. 35 ans Lescar 28.2.1969	Dr Lac.	+		1 an	0	2 enfants ovariostat	
Mme C. 27 ans St Foy 16.8.1969	Dr Las.	+ ampullaire	+	7 mois	0	RAS	
Mme J.23 ans Bordeaux	Dr Lau. (Meudon)	+		5 mois	1	1 enfant	
Mme P. Levallois Perret 15.11.1968	Dr Lem.	+	+	5 mois	0	2 enfants 1 F.C.	
Mme M. 40 ans Ste Genevieve Des Bois 3.8.1968	Dr M.Fra.	+ ampullaire	+	4 mois		3 enfants 3 F.C. Lyndiol anovlar	villosités en partie atrophiques
Mme X.. Maubeuge Décembre 1969	Dr Fre.	+					

Mme N. 23 ans Ste Geneviève des Bois - 15.6.1969	Dr Gek.	+	+	1 an	0	1 enfant	G.E.U. ancienne
Mme L. 32 ans St G. de Didonne 19.8.1969	Dr Gui.	+	+	1 an	1	2 enfants	- corps jaune gauche kystique (éclaté) - hematosalpinx droit non rompu - à gauche magn hémorragique
Mme A. 30 ans Nantes 11.12.1968	Dr Lem. Dr Ker.	+ ampullaire gauche	+	4 mois	0	2 enfants Anovlar 6 mois	corps jaune kystique en voie de disparition
Mme X. Thionville	Dr Leb.	+	+	plusieurs mois			
Melle D. 20 ans Paris	Dr M. Gol.	+	+	4 mois	0	0 enfant Ovariostat	
Mme D. St Martin du L. 6.6.1969	Dr Mil. Dr Pil.	+	+	3 mois	9ème et 13ème jour	2 enfants	
Mme X...	Dr Rau.				1		

Mme X. 37 ans Elboeuf	Dr Pil.	+		plusieurs mois	0	2 enfants RAS	
Mme C. 38 ans Belfort 28.3.1969	Dr Roq.	+	+	5 mois	12 heures début mars	4 enfants	Masse infarcie
Mme X.	Serv. Sic. Paris	+		4 mois	0		
Mme X. Grenoble	Dr Rey.	+		plusieurs mois			
Mme W. Metz 24.9.1969	Dr Rig.	+	+	6 mois	0	Salpingite	
Mme M. 31 ans Paris 21.2.1969	Pr Tho-Roz	+ ampullaire droite	+	4 mois	plusieurs jours	2 enfants 2 F.C.	ovaire scléro kystique gauche
Mme X. Bayonne	Dr Ver.						
Mme Y. Bayonne	Dr Ver.					9 enfants	

Mme R. 32 ans Brest 17.10.1969	Dr Wei.Aub	+ ampullaire gauche	+	1 an	0	9 enfants R.A.S.	corps jaune kystique droit
Mme M. 29 ans Paris 28.8.1968	Dr Fro. Cagnes	+ ampullaire	+		0		corps jaune de grossesse avec surcharge lipidique
Mme H. 34 ans Paris 10.1968	Dr Wer.	+	+	5 mois	0	4 enfants	
Mme V. Roanne	Dr Sch.			1 an	0		
Mme C. 31 ans Mars 1969	Dr M.Cog.	+ ampullaire G	+	9 mois	0	R.A.S.	
Mme X Argenteuil	Dr Comb. (Aurillac)	+	+	quelques mois	plusieurs jours	3 enfants	
Mme B. 24 ans Tours 9.12.1968	Dr Cor.	+ pavillon	+	5 mois	0	2 enfants RA.S.	kyste ovaire homolatéral corps jaune hémorragique
Mme X. Laval	Dr Cot.	+					

De ces observations, nous allons étudier séparément certains points particuliers.

2/ Influence des antécédents

Nous présentons sur le tableau suivant les résultats obtenus à nos questions en nombre brut et en pourcentage des réponses précises à ce sujet

	Nombre de femmes	Pourcentag
sans enfant sans antécédents infectieux	3	10 %
enfant pas de F.C. pas d'antécédents infectieux	21	70 %
F.C.P. pas d'infection connue	4	13,3 %
Annexites connues	2	6,6 %
Ant. de Prima-infection tuberculeuse	0	
avaient parmi celles-ci pris des oestro progestatifs avant	6	20 %
Total des cas étudiés	30	

Comme nous le voyons, dans 93,3 % des cas, n'existait aucun antécédent infectieux connu, et dans 80 % il n'y a aucune raison pour que de tels antécédents aient existé bien que non révélés cliniquement.

Dans 20 % des cas, la prise d'Acétate de Chlormadinone avait été précédée de la prise d'un autre contraceptif.

Le nombre négligeable des cas de grossesses extra-utérines survenues à l'interruption de tels traitements, qui nous ont été rapportés (voir tableau I) ne nous permet pas de tenir compte de ce facteur.

En Conclusion

L'étude des antécédents de nos malades montre que nous sommes en présence d'un échantillonnage de population très banal quant à ses antécédents gynécologiques et que nous pouvons éliminer l'hypothèse de la survenue de ces grossesses parmi une population particulièrement prédisposée.

Aussi pensons-nous être autorisés à comparer les chiffres obtenus lors de notre enquête à ceux recueillis sur l'ensemble de la population.

3/ Etude Anatomo- Pathologique comparée

Afin de comparer les caractères anatomo-pathologiques des grossesses extra-utérines observées sous Acétate de Chlormadinone à ceux des grossesses extra-utérines observées spontanément, nous avons résumé sur le tableau ci-contre les constatations macroscopiques per opératoires.

	Total	Pourcentage des observations précises à ce sujet
G.E.U. ampullaires	11	84 %
Ovaires normaux	9	47,4 %
Kyste hémorragique corps jaune homolatéral	2	10,5 %
Kyste hémorragique corps jaune controlatéral	6	31,5 %
Masse annexielle infarcie	2	10,5 %
Hématosalpinx controlatéral	1	

- Toutes les grossesses extra-utérines étaient des grossesses tubaires

Ceci est conforme aux données de la littérature puisque plus de 95 % des grossesses ectopiques en général sont des grossesses tubaires (3).

- Sur 13 cas où des constatations per opératoires précises ont pu être obtenues à ce sujet, ces grossesses étaient ampullaires dans 84 % des cas

Nos résultats sont donc en contradiction apparente avec ceux de la littérature qui ne signale une telle localisation que dans 65 % des cas (3).

Mais le nombre très restreint de nos observations à ce sujet ne permet aucune déduction.

- Le corps jaune gravidique est hémorragique dans 42 % des cas de nos observations et situé sur l'ovaire controlatéral dans 31,5 % des cas.

Les données de la littérature à ce sujet sont les suivantes :

" Le corps jaune gravidique est plus ou moins volumineux, situé parfois dans l'ovaire controlatéral (15 %)" (Delarue, Gouygou 3).

Dans les grossesses tubaires non compliquées, il est habituellement décrit comme semblable à celui des grossesses intra-utérines (3).

Dans les grossesses tubaires compliquées, il est décrit comme présentant des modifications variables :

Macroscopiquement : Il est le plus souvent volumineux ; parfois il s'agit d'apoplexie annexielle diffuse.

Microscopiquement : soit évolution discrète avec congestion des capillaires sinusoïdes, soit involution brutale avec infarcissement hémorragique diffus, souvent accompagné de phénomènes de nécrose fibrinoïde (3).

Les observations qui nous ont été rapportées et qui

précisent l'examen des ovaires correspondent donc à ce qui est décrit dans la littérature.

En Conclusion

L'étude Anatomo-pathologique des grossesses extra-utérines sous Acétate de Chlormadinone correspond bien tant dans la nature des lésions constatées que dans leur fréquence à ce qui est décrit dans la littérature.

Etude de Quatre cas d'accidents annexiels aigus hémorragiques

Avant de quitter ce chapitre d'anatomo-pathologie, citons 4 cas qui, simulant cliniquement en tous points une grossesse extra-utérine et opérés comme tels, se sont révélés, soit d'emblée à l'ouverture de l'abdomen, soit après examen histologique, être des accidents hémorragiques aïgus des annexes.

Nous résumons les deux observations les plus complètes :

Première Observation

Mme L. 28 ans, 2 enfants, pas d'antécédent notable. Prend 0,5 mg d'Acétate de Chlormadinone depuis 1 an - bien supporté, pas de trouble des règles.

Dernières règles le 20/5/69. Le 5 Juillet : tableau clinique d'hémorragie interne.

Diagnostic de grossesse extra-utérine malgré la prise d'Acétate de Chlormadinone et l'absence d'antécédent.

Compte-rendu opératoire

Inondation péritonéale mais sans signe de grossesse - ovaire droit légèrement augmenté de volume, semble être le siège d'un épanchement bleuté comme un hématome intra-ovarien ... hysterectomie sub totale.

Compte-rendu histologique

... dans l'utérus, il existe une métrose hyper-lutéinique considérable avec des formations végétantes polypoïdes.

Ovaire gauche normal, l'ovaire droit est le siège d'un véritable adenome luteinique aigu ... cellules lutéales énormes, dissociées par une hémorragie interstitielle.

Conclusion

"Syndrome hyper-lutéinique maximum avec adénome lutéinique aigu de l'ovaire droit."

Deuxième Observation

Mme R. 32 ans, admise le 13/10/69 pour douleurs pelviennes.

Antécédents : 9 enfants - 0 fausse couche - R.A.S. par ailleurs. Prend quotidiennement 0,5 mg d'Acétate de Chlormadinone depuis sa dernière grossesse 17 mois auparavant. date des dernières règles difficile à préciser ... septembre règles normales, octobre metrorragies irrégulières. Douleurs pelviennes quotidiennes.

Au toucher vaginal : utérus de volume normal, douleurs bilatérales dans les culs de sac.

Coelioscopie le 17.10 : "sang dans la cavité péritonéale, ligament rond d'aspect grêle, ovaire et 1/3 externe de la trompe non perçus mais le long du versant supérieur du ligament large gauche, pétéchies.

Interruption de la coelioscopie en raison d'un accident d'anesthésie.

Le 23 Octobre, intervention : on note la présence d'un peu de sang dans le ventre, 1/3 externe de la trompe gauche dilaté et collé à la face postérieure du ligament large évoquant une grossesse ampullaire.

On pratique une salpingectomie gauche.

L'ovaire gauche est normal, l'ovaire droit kystique.

Compte-rendu histologique

"Les villosités de cette trompe sont fortement oedematiées, vaisseaux très dilatés ...
... hématosalpinx d'origine indéterminée."

L'étude de ces deux observations (ainsi que celle de deu autres que nous n'avons pas rapportées ici) pose deux problèmes.

1/ Il est difficile d'éliminer une grossesse ectopique, ovarienne ou tubaire, qui serait responsable de ces accidents.

Dans une publication sur le diagnostic étiologique rétrospectif de certains hémopéritoines d'origine ovarienne, Ascheim et Portes (1) écrivaient :

"... On sait qu'il est parfois impossible de préciser si l'hémorragie est secondaire à une grossesse ovarienne ou à une rupture de follicule ou de corps jaune de menstruation.

En l'absence de villosités choriales, la recherche des colloïdes dans le corps jaune permettrait d'affirmer ou d'infirmer l'étiologie gravidique de l'hémorragie."

Or, aucun de ces comptes-rendus histologiques ne rapportent ces précisions.

L'absence de villosités choriales ne saurait pas éliminer le diagnostic et les kystes lutéiniques sont fréquents lors de la gestation normale ou pathologique. (1)

S'ils peuvent être responsables de l'hemoperitoine, ils n'éliminent pas la possibilité d'une grossesse associée.

2/ Dans l'hypothèse où il s'agirait bien d'accidents hémorragiques annexiels en dehors de toute étiologie gravidique, on pourrait éventuellement évoquer une action de l'Acétate de Chlormadinone sur des modifications circulatoires locales.

Nous évoquerons à nouveau ce problème au chapitre de l'étiopathogénie.

4/ Etude des Circonstances de survenues des accidents

a) Incidence de l'irrégularité de prise du médicament

Nous abordons seulement cette question qui nous semble secondaire.

En effet, une méthode contraceptive se veut d'être répandue et utilisable par toutes. Quelque soit le contraceptif utilisé, il existera toujours un certain pourcentage d'oubli dans la prise des comprimés.

Qu'un accident aussi dramatique qu'une grossesse extra-utérine ne survienne que dans ces conditions ne saurait nullement diminuer la responsabilité du produit si celle-ci est retenue.

Nous reparlerons de l'incidence de "l'oubli" lorsque nous discuterons l'efficacité du produit.

Nous nous contentons ici de présenter les cas où il peut être incriminé.

Comme nous le voyons sur le tableau ci-dessous, ces cas sont nettement minoritaires .

Oubli	Nombre de cas	Pourcentage
12 heures	1	3,3 %
24 heures	4	13,2 %
plusieurs jours	3	9,9 %
pas d'oubli	25	75,5 %

Il est à préciser en outre que les dires des patientes à ce sujet sont toujours sujets à caution, celles-ci étant volontiers tentées (consciemment ou non) de méconnaître un oubli en cas d'échec de la méthode.

Une étude rigoureuse ne peut donc considérer que les résultats globaux constatés.

b) Durée du traitement

Nombre de mois de traitement	3	4	5	6	7	8	9	12
Nombre de GEU	3	7	8	1	2	0	1	5
Pourcentage	11,1	25,8	27	3,70	7,1	0	3,7	18,5

Nous remarquons que dans 64 % des cas qui nous ont été rapportés, l'accident aigu se produit au cours des 5 premiers mois du traitement.

Il semble donc que la grossesse ectopique survienne précocément, mais ces constatations sont bien imprécises car

- Nous ne disposons pas d'assez de cas pour conclure

- La date des dernières règles est difficile à préciser chez ces femmes présentant souvent des menometrorragies

- L'examen anatomo pathologique ne peut pas préciser l'âge de la grossesse. Elle peut tout au plus apparaître plus ou moins ancienne.

- Le seul élément certain : la date de l'intervention, n'est qu'un élément d'orientation puisque l'on sait qu'il est rare qu'une grossesse extra-utérine évolue plus de trois mois(3) mais que l'accident hémorragique révélateur peut se produire après l'interruption de la grossesse.

- Enfin la mise en vente du produit étant relativement récente, nous explorons par la force des choses une population sélectionnée quant à ce paramètre.

V. DISCUSSION DE LA RESPONSABILITE EVENTUELLE DU PRODUIT

Nous avons étudié les observations qui nous ont été rapportées.

Nous allons rechercher dans ce chapitre si ce que l'on connaît de l'Acétate de Chlormadinone permet d'envisager logiquement une relation entre son action et les accidents observés.

Mode d'action de l'Acétate de Chlormadinone

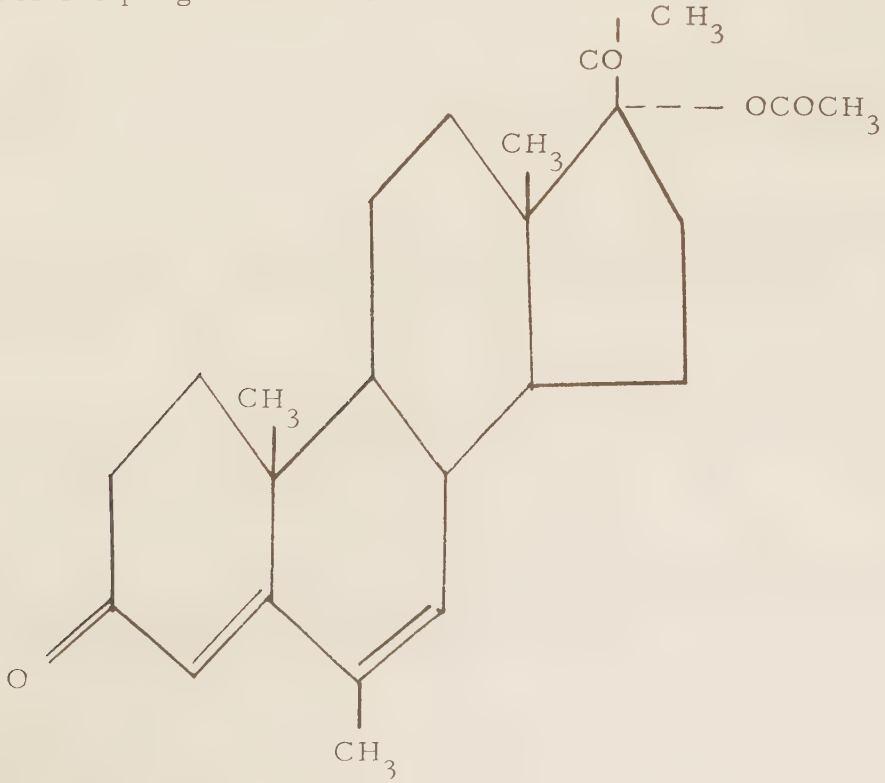
1/ Formule

L'Acétate de Chlormadinone est un dérivé de la 17 HYDROXYPROGESTERONE.

Il possède :

- un noyeau pregnène
- deux doubles liaisons se trouvant entre les carbones 4 - 5 et 5 - 6

C'est le 6 a chloro 6 déhydro 17 a cetoxy progesterone ou A 4-6 pregnandienne 6 a chloro 17 a 01 3-20 dione Acétate



Nous constatons que, comme la progesterone, il possède :

- une fonction cétone en 3 et en 20

- une double liaison en 4

ce qui lui assure des propriétés progestatives, propriétés renforcées semble-t-il par :

- un radical Acétate en 17

- la présence d'un atome de chlore en 6

- la présence d'une double liaison en 6

(22)

2/ Mécanisme d'action

L'Acétate de Chlormadinone est utilisé dans notre étude à faible dose (0,5 mg) et de façon ininterrompue.

a) Etude de l'Ovulation

Ce n'est pas un contraceptif ordinaire ; contrairement aux autres oestro-progestatifs, il est sensé respecter l'ovulation

- l'existence d'un corps jaune a été constatée dans 70 % des cas par coelioscopies pratiquées chez cinquante femmes traitées pendant 31 mois par 0,5 mg d'Acétate de Chlormadinone (9)

- des taux compatibles avec l'ovulation de prégnandiol (supérieur à 12 mg par 24 heures suivant la méthode de Goldzieker et Nakamura) ont été retrouvés dans 28,47 % des cas (Martinez - Manautou 15)

- l'étude de la sécrétion de LH (Elstein, Celler) a montré que les taux de LH étaient le plus souvent inférieurs de beaucoup à ceux des contrôles.

Certains auteurs pensent (6) qu'ils devaient néanmoins être suffisants pour entraîner l'ovulation, les courbes de température faites parallèlement étant diphasiques (6).

Il faut cependant remarquer que nous ne savons pas actuellement le taux minimum de LH nécessaire à induire une ovulation.

Il ressort par contre de tout ceci que le respect de l'ovulation par l'Acétate de Chlormadinone n'est pas absolu, dans 30 % des cas la coelioscopie ne découvre pas de corps jaune et dans 70 % des cas le taux de prégnandiol urinaire est nettement insuffisant.

Il faut donc supposer une inhibition soit de l'ovulation soit des sécrétions du corps jaune (23) dans de telles circonstances.

Le produit agirait à des niveaux différents :

b) Etude de la glaire cervicale

C'est là le but initial de la méthode. La glaire est le plus souvent modifiée : sa viscosité est accrue, diminution marquée de la filance, diminution importante et même disparition du phénomène de cristallisation, absence de variation du taux de chlorure de sodium qui normalement décrit une courbe culminant au moment de l'ovulation (16) ce qui en clinique se traduit par une mauvaise pénétration de la glaire par les spermatozoïdes lors des tests de Huhner et surtout par une inhibition de la migration des spermatozoïdes.

En fait, dans 5 à 20 % des cas, les tests de Huhner pratiqués ont montré une mobilité des spermatozoïdes (16)

c) Etude de l'endomètre

Celui-ci est pratiquement toujours modifié mais de façon très irrégulière d'une femme à une autre, tous les intermédiaires ayant été décrits depuis l'aspect prolifératif ou secrétoire atypique jusqu'à l'atrophie (6)

d) Etude de la fonction tubaire

La littérature sur les effets de l'Acétate de Chlormadinone à ce niveau est pauvre, leur étude étant plus difficile.

On ne peut rien déduire des observations de Guttierrez - Najar (9) qui recherchèrent les spermatozoïdes dans les sécrétions tubaires recueillies 8 à 12 heures après un coït (secrétions recueillies par culdoscopie).

En effet, l'absence de spermatozoïdes dans 90 % des cas peut aussi bien être causée par les modifications de la glaire cervicale que par des modifications tubaires.

Par contre, Palmer (20) note des modifications importantes de la courbe d'insufflation tubaire :

"... ce n'est ni la courbe normale obtenue habituellement après le huitième ou le dixième jour, ni la courbe basse qu'on obtient dans la phase lutéale ; c'est quelque chose d'assez atypique et d'assez différent."

Nous discuterons plus loin les travaux de ERB, leurs résultats n'apportant que peu de données à ce chapitre.

e) Conclusion

Il s'agit d'une méthode hybride touchant à tous les mécanismes de la reproduction sans avoir d'effet constant sur aucun d'eux en particulier. Semblent prépondérants l'insuffisance lutéale et l'action au niveau de la glaire cervicale, mais le pourcentage de cas où celle-ci demeure favorable à la fécondation laisse supposer que l'administration de ce produit à faible dose doit son efficacité à la somme de ses actions.

On peut donc concevoir que des variations individuelles des récepteurs puissent laisser dans certains cas persister un état physiologique ou des modifications assez discrètes pour être compatibles avec une grossesse, ce qui explique que le taux d'échec de la méthode soit, comme nous allons le voir, nettement supérieur à celui obtenu avec la méthode par oestro progestatif classique.

3/ Efficacité de la méthode

Rappelons qu'il est habituel de calculer le taux d'échecs d'une méthode contraceptive selon la formule de Pearl :

$$R = \frac{\text{Nombre de grossesses} \times 1\,200}{\text{Nombre de mois d'exposition}}$$

1 200 correspond à 100 "années-femmes", l'année femme étant une unité de calcul classique en contraception équivalent à 12 mois d'exposition.

R représente donc le taux d'échecs de la méthode étudiée

Sans précaution contraceptive, R est compris entre 60 et 100 (22)

Nous présentons le taux d'échecs observés chez les femmes prenant de l'Acétate de Chlormadinone, selon divers auteurs français, dans le tableau suivant.

Nous voyons que le taux moyen d'échecs est de 2 %. C'est celui que nous retiendrons puisque obtenu par l'étude de la même population que celle de notre enquête.

Auteurs	Nombre de Femmes	Nombre de Cycles	Grossesses	Pearl Index
Pr. Soutoul	262	4 200	7	2 %
Dr. Geller	64	560	1	2,1 %
Dr. Caron	500	6 820	3	0,51 %
Dr. Villedieu	124	850	4	6 %
Pr. Espagno	160	1 300	4	3,8 %
Pr. Malinas	41	245	1	5 %
Pr. Houlne	43	500	0	0 %
TOTAL		13 475	20	

Ces résultats obtenus par les auteurs français diffèrent quelque peu des résultats publiés dans la littérature mondiale, les résultats des auteurs étrangers donnant un taux d'échecs supérieur.

Auteurs	Nombre de femmes	Nombre de cycles	Nombre de grossesses	Pearl Index
Martinez Manautou	466	5 611	[illegible]	[illegible]
Etats Unis 10 centres	1 639	11 880	[illegible]	[illegible]
Allemagne	342	27 739	5	[illegible]

(Tableau présenté par le Dr. GELLER)

Quelques auteurs anglais publient des taux d'échecs nettement plus importants :

Auteurs	Nombre de femmes	Nombre de cycles	Pearl Index
Buttler	208	1 642	9,5 %
Howard	260	20 080	8,6 %
Mears	46	.	11,8 %

Si les taux d'échecs observés par Buttler et Mears ont peu de signification statistique en raison du faible nombre de cycles sur lesquels ils ont été étudiés, les résultats de Howard obtenus par l'étude de 20 080 cycles sont impressionnants.

Donc, si nous nous limitons aux études portant sur plus de 5 000 cycles, les seules à avoir une valeur statistique, nous obtenons cependant des taux d'échecs très dispersés puisque variant de 0,5 % à 8,6 %.

En conclusion de ces diverses études :

L'efficacité du produit est variable d'un auteur à l'autre, il est difficile de retenir un chiffre fixe, nous nous bornerons à constater que l'efficacité du produit varie de 99,48 % à 88,20 %.

Ces chiffres sont des chiffres globaux, ne tenant pas compte des oublis éventuels dans la prise des comprimés.

En effet, comme nous l'avons déjà dit, ce taux d'oubli est le même sous les différentes sortes de produits.

Dans tous ces résultats, un fait est étonnant, deux cas de grossesses extra-utérines ont seulement été rapportés (Martinez Manautou ; Hammerstein (10)), contre nos chiffres bruts de 52 et de 43 qui se trouvent confirmés.

Cette discordance s'explique peut-être par le fait que notre enquête a été rétrospective.

En effet, les enquêtes prospectives se butent aux problèmes des "perdues de vue", d'autant plus que dans le cas que nous étudions, il s'agit d'une urgence chirurgicale majeure, opérée là où la malade se trouve.

Ce même phénomène se produisit d'ailleurs au sujet des accidents thrombo-emboliques survenus sous traitement oestro-progestatifs. Ignorés par les enquêtes prospectives, ils ont été découverts par les enquêtes rétrospectives.

La rareté des cas décrits dans la littérature ne saurai
donc pas influencer la discussion des observations que notre
enquête a colligées.

4/ Discussion de la responsabilité directe du produit

Nous abordons ce chapitre avec les éléments suivants :

- le nombre de cycles sous Acétate de Chlormadinone approche 2 millions (d'après les chiffres de vente en 1968 - 1969 du produit)

- le nombre de grossesses extra-utérines rapportées s'élève à 43

- il est habituellement admis qu'il se développe 1,2 grossesse extra-utérine pour 100 grossesses intra-utérines (19)

Si le premier élément, nombre de cycles traités, n'appelle que peu de commentaires, encore qu'il soit peu précis puisque calculé d'après de nombre de boites vendues, il ne tient pas compte des cas où la méthode a pu être abandonnée, par contre, les deux autres éléments méritent d'être commentés.

1° - Le nombre de grossesses ectopiques rapportées n'est qu'approximatif et pêche certainement par défaut parce que :

- certains cas signalés ne sont pas rapportés dans ce travail car n'ayant pas répondu aux critères que nous exigeons pour retenir ces observations ou n'ayant pas pu être complétés à temps.

Or, si par esprit de rigueur, nous ne pouvons pas les faire figurer dans ce travail, il est cependant vraissemblable que ces cas ont existé.

- il est certain, d'autre part, que ce genre d'enquête ne collige pas tous les accidents qui se sont véritableme produits car :

  - tous les chirurgiens n'ont pas répondu

  - tous les chirurgiens ne s'enquèrent pas des antécédents de leurs malades

Un fait le démontre : les cas de grossesses extra-utérines qui nous ont été signalés par les médecins traitants n'ont pas été retrouvés lors de notre enquête auprès des chirurgiens, soit que ceux qui les avaient opérées aient méconnu les antécédents de leurs patientes, soit qu'ils ne nous aient pas répondu.

2° - Le nombre de grossesses extra-utérines prévisibles.

Si 1,2 % semble être le pourcentage admis de grossesses ectopiques dans une population en dehors de toute prise de contraceptif, nous nous heurtons encore à une approximation, faute de connaître le taux réel des échecs de la méthode.

Aussi, ne prétendons-nous pas conclure formellement quant à la responsabilité réelle du produit dans la survenue de grossesses extra-utérines.

Il importe cependant de remarquer que l'on peut évoquer une justification de cette hypothèse:

- sur le plan étiopathogénique

- sur le plan statistique.

a) ETIOPATHOGENIE

Elle dépendrait de l'action de l'Acétate de Chlormadinone

- sur la motilité tubaire

- sur la muqueuse tubaire et ses sécrétions

1° - Sur la motilité tubaire

Les contractions tubaires et la motilité qui en résulte sont des phénomènes essentiels à la progression normale de l'ovule

du pavillon à la cavité utérine.

La moindre anomalie dans la cinétique tubaire peut engendrer une grossesse tubaire

"L'oeuf retardataire connaît en quelque sorte l'obligation de s'implanter et en a la possibilité ..."

(Delarue et C. Gouigou 3)

que ce retard soit :

- un retard de la ponte ovulaire

- un retard de la captation

- ou un retard de la migration intra-tubaire dont les causes sont souvent :

- l'hypoplasie ou l'agénésie tubaire segmentaire

- les diverticules congénitaux

- les séquelles infectieuses,

mais aussi les métaplasies déciduiformesde l'endometriose tubaire. Et toute modification congestive annexielle :

"... la turgescence de la région du pavillon compliquée de sténose de l'ostium abdominal est fréquente au moment de la ponte ovulaire. Tous les degrés existant entre cette turgescence et les phénomènes d'apoplexie tubo-ovariens, il semble possible d'admettre que cette turgescence à la limite des conditions physiologiques et à commande hormonale s'oppose dans certains cas momentanément au passage de l'oeuf fécondé dans la trompe ..... force est d'admettre que les accidents apoplectiques et hémorragiques peuvent jouer un rôle favorisant ou aggravant dans la pathologie des nidations ectopiques." (Delarue et C. Gouygou 3)

Peut-on évoquer la survenue de phénomènes similaires sous Acétate de Chlormadinone ?

Peu de renseignements existent à ce sujet.

- Les travaux de ERB (Gynecologia 1969)

L'auteur a excisé 22 tubes chez 12 femmes réglées avec cycles diphasiques, ayant pris de l'Acétate de Chlormadinone pendant 1 à 3 mois.

Il n'a pas constaté spontanément ni in vitro de modifications de réponse à l'action de l'Acétyl Choline et de l'Adrénaline par rapport aux réponses tubaires chez les femmes non traitées.

Mais ces expériences sont criticables car effectuées en phase lutéale. Il est évident que 0, 5 mg d'Acétate de Chlormadinone est une quantité tout à fait négligeable à cette phase (A. Netter 19). C'est pendant la phase oestrogénique que cette étude aurait eu toute sa valeur.

- Les observations de Palmer (20) que nous avons rapportées au chapitre du mécanisme d'action, montrant les modifications des courbes d'insufflations prouvent par contre l'action du produit sur la cinétique tubaire.

Observations théoriquement prévisibles puisque l'action de la progestérone sur la motilité tubaire a été mise en évidence chez les mammifères (J. Hammond 11)

- De plus, notre enquête a spontanément recueilli plusieurs cas d'accidents hémorragiques aigus des annexes dont le petit nombre ne nous permet aucune interprétation formelle, mais laisse suspecter la possibilité d'une réaction congestive des annexes sous ce produit.

2° - Sur les sécrétions tubaires

Ces sécrétions sont nécessaires à la fécondation chez les mammifères (Moricard 18).

Nous avons vu que l'action contraceptive du produit était obtenue par des actions sur les différents récepteurs génitaux, variables selon les sensibilités individuelles.

Peut-être cette action suffisante dans certains cas pour empêcher la fécondation n'est-elle dans d'autres cas seulement capable de diminuer les sécrétions tubaires de façon à retarder l'oeuf fécondé dans sa progression et de le vouer ainsi à l'implantation ectopique ?

3° - Il convient également d'envisager à ce chapitre une autre hypothèse.

Le produit s'opposerait mieux aux grossesses intra-utérines qu'aux grossesses extra-utérines comme cela semble être le cas pour le stérilet (13).

Les différentes modifications de l'endomètre décrites et rapportées précédemment laissent cette interprétation plausible et expliqueraient un pourcentage de grossesses extra-utérines relativement plus élevé chez les femmes prenant de l'Acétate de Chlormadinone.

La responsabilité du produit ne saurait pas être incriminée dans ce cas puisqu'il n'aurait qu'une "action permissive".

b) DISCUSSION STATISTIQUE

Sur le plan pratique, nous nous bornerons à aborder le problème sans revenir sur les remarques que nous avons faites précédemment concernant les incertitudes habituelles de nos données.

Calculons le taux de grossesses ectopiques dont la survenue serait prévisible dans une population quelconque :

Si l'on admet un taux d'échecs de 2 %, le taux de grossesses ectopiques prévisibles étant de 1,2 % dans une population quelconque, nous obtenons le chiffre de 40 grossesses extra-utérines prévisibles, soit :

$$\frac{1,2 \times 2 \times 2\,000\,000}{1\,200 \times 100} = 40$$

Or, nous pouvons affirmer un nombre de 43 grossesses extra-utérines survenues sous Acétate de Chlormadinone, soit 3 de plus que le nombre permis, ce qui fait 7, 5 % en plus.

Nombre de cycles traités en 1968 - 1969	2 millions
Nombre de femmes traitées pendant 1 an	166 666
Nombre total de grossesses prévisibles	3 333, 32
Nombre de grossesses extra-utérines prévisibles	40
Nombre de grossesses extra-utérines observées	43
Majoration	7, 5 %

VI. CONCLUSION

Nous ne saurions pas tirer des conclusions formelles sur l'éventuelle responsabilité du produit dans la survenue de ces grossesses ectopiques.

Nous ne pouvons que constater que, compte tenu des approximations auxquelles nous avons été réduits, il existe une augmentation apparente du pourcentage de grossesses extra-utérines chez les femmes prenant de l'Acétate de Chlormadinone.

Cette augmentation apparente pouvant résulter :

- soit d'un taux d'échecs de la méthode supérieur à celui admis par les auteurs français

- soit du fait que le produit s'oppose à la nidation et empêche mieux les grossesses intra-utérines que les grossesses extra-utérines

- soit enfin d'une responsabilité directe du produit.

Vu, le Président de Thèse,
R. MERGER

Vu, le Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine,
M.G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
M. MALLET

NOUS REMERCIONS

MESSIEURS LES PROFESSEURS DE BRUX, COGNAT, HOULNE, MULLER, SICARD, THOYER - ROZAT, VAYSSE

MESDAMES ET MESSIEURS LES DOCTEURS BEAUCHET, BERGIER, BESTAUX, BOUCHET, CHEVALLIER, COMBOURIEU, CORBINEAU, COTY, COMEAU MONTASSE, CREMONT, DAUCOURT, FONDED, FRIBOURG, FOSSARD, FRANCO, FRESNEL, GEKIERE, GUILLEMETEAU, KALIL, KEREM PICHON, LAMEZEC, LACABE, LASSALLE, LAURIOL, LEBLANC, LEMAIRE, LE MEILLOUR, MARL GOLDET, MILBLET, PILLA, RAUTUREAU, ROQUES, REYMOND, RIGAUX, SAPIN JALOUSTE, VERLIAD, WEIL AUBERT, WECHSLER

Qui ont bien voulu nous communiquer leurs observations

Nous remercions les Laboratoires CASSENNE de l'aide qu'ils ont apportée à la réalisation de ce travail

BIBLIOGRAPHIE

1) ASCHEIM ET PORTES — Gynécologie et obstétrique T. 37 N° 2 Fev. 38

1bis) BUTLER C. HILLH — /London En/LANCET 1969/1 N° 7606

1ter) CHRISTIE G. — Chlormadinone Acetate 0,5 mg : A report on its effectiveness in continuous use as an oral contraceptive GAZ. MED. 15 déc. 68 (Symposium de Cambridge du 14 Septembre 1968)

2) BUSSERY — Etude Anatomo Clinique des hémorragies du corps jaune Thèse Paris 62

2bis) DALY J.R., ELSTEIN M. and MURRAY — Adrenocortical function studies during oral contraception with Chlormadinon Acetate GAZ.MED. 15 Décembre 68 (Symposium de Cambridge du 14 Septembre 1968)

3) DELARUE - GOUYGOU — G.E.U. - colloque pour l'étude de la stérilité et de la fécondité Paris Masson 61

4) ELSTEIN M. — Urinary hormone excretion patterns in Chlormadinone Acetate treated patients to the Associated cervical mucus changes (Symposium de Cambridge du 14 Septembre 1968)

5) ERB — Gynecologia 69

6) G. ESPAGNO, A. GUILHEM, D. REURER, R. DINGUIRARD
"Contribution à l'étude d'un nouveau contraceptif oral, l'Acétate de Chlormadinone à 0,5mg"

7) GELLER — GAZ. MED. 15 Décembre 1968 (Symposium de Cambridge du 14 Septembre 1968)

8) GELLER — Table Ronde sur le Nacenyl 22 Octobre 1968

9) GUTTIEREZ A., MARQUEZ H., CORTES V., GINER J. MARTINEZ - MANAUTOU
Presence of corpus luteum as evidence of ovulation in women treated with low doses of Chlormadinone Acetate
Ameri. Jou. Obst. Gyn. 102-1968

10) HAMMERSTEIN — Communication verbale

11) HAMMOND J. — "La fonction tubaire chez les animaux domestiques pp 16-21" - "La fonction tubaire et ses troubles"
Mass. Ed. Paris 1955

12) HOWARD - ELSTEIN - ALAIN - MORRISS
Lond. Eng : Low dose continuous Chlormadinone Acetate as an oral contraceptive is described -
LANLET 1969 N° 7610 - 24-26

13) KAHN - NATHAN J. et ROZENBAUM H.

La contraception hier, aujourd'hui, demain.
1 vol. Exp. Scien. Fr. Paris

14) MARTINEZ - MANAUTOU J., CORTES - GALLEGOS V. et RUDEL H.

Proceedings of the 2nd annual meeting of the Mexican Society of nutrition and endocrinology 3-4 Dec. 1964 - Mexico

15) MARTINEZ - MANAUTOU, GINER VELASQUEZ, AZMAR RAMOS, LOZANO - BALDERAS, RUDEL W.H.

Continuous administration of 0,5 mg of Chlormadinone Acetate as a method of regulating fertility without inhibiting ovulation
8ème conférence de l'I.P.P.F.
Santiago du Chili 9-15 Avril 1967
I.P.P.F. Information - Dep. Edt.
London

16) MARTINEZ - MANAUTOU, GINER - VELASQUEZ et RUDEL

Continuous progestogen contraception a dose relationships study with Chlormadinone Acetate
Fert. Stér. 1967

17) MEARS

London Enf. /Preliminary Evaluation of four oral contraceptive containing only progestogens

17bis) MOCQUOT et MUSSET

12ème Congrès de Gynécologie - Revue Française de Gynécologie - Novembre 1946

18) MORICARD — Fonction Fertilisatrice de la secrétion tubaire "La trompe et l'ovaire dans les G.E.U." Colloque pour l'étude de la stérilité et de la fécondité Paris Masson 1961

19) NETTER A. — Table Ronde sur le Nacenyl 22 Octobre 1961

20) PALMER — Compte-Rendu Société Française de Gynécologie (287 - 294) Avril 1969

21) PLATE W.P. — Ovarian changes after long-terms oral contraception

22) ROZENBAUM H. — Les progestatifs de synthèse 1 vol. Sotep Edit. Paris 1968

23) ROZENBAUM H. — Communication à la Société Française de Gynécologie (287 - 294) - Avril 1969